

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1960

THÈSE

N°

23

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

PAR

Yves de M E L L I S

né le 3 Juin 1928 à BAYONNE (B.P.)

Présentée et soutenue publiquement le:

1960

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE
L'ACTION PATHOGENE DES GERMES ANAEROBIES
NON TOXINOGENES

Président : M. FASQUELLE, Professeur

ÉDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE . PARIS-V^e

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1960

THÈSE

N°

POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
DIPLOME D'ÉTAT

PAR

Yves de M E L L I S

né le 3 Juin 1928 à BAYONNE (B.P.)

Présentée et soutenue publiquement le:

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE
L'ACTION PATHOGENE DES GERMES ANAEROBIES
NON TOXINOGENES

Président : M. FASQUELLE, Professeur

ÉDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE - PARIS.V^e



FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

PROFESSEURS

15-1-59

MM. Aubin (A.), Bénard (H.), Brocq (P.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Champy (C.), Chevallier (P.), Debré (R.), Donzelot (E.), Gastinel (P.), Guillaïn (G.), Halphen (E.), Harvier (P.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Laubry (C.), Lévy-Solal (E.), Lhermitte (J.), Lian (C.), Loeper (M.), Marion (G.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Mulon (P.), Olivier (E.), Richet (C.), Strohl (A.), Tanon (L.), Velter (E.).

DOYEN Léon BINET.

Membre de l'Institut

ASSESEUR Jean VERNE.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	CORDIER (G.)
Anatomie (Chaire à titre personnel)	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Bactériologie	FASQUELLE (R.)
Biochimie médicale	JAYLE (M. F.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Clinique carcinologique (Inst. G. Roussy)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M.)
	SICARD (A.)
Cliniques chirurgicales	QUÉNU (J.)
	MÉNÉGAUX (G.)
	GOSSET (J.)
	MOULONGUET (P.)
	FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)	GAUDART-D'ALLAINES (F. de)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	MATHEY (J.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec)	DECOURT (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	LAMY (M.)
Clinique génétique médicale (Enfants-Malades)	FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique gynécologique (Broca)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (St-Louis)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	DELAY (J.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Ste-Anne)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	ALAJOUANINE (T.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	GENNES (L. de)
	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Cliniques médicales	BARIÉTY (M.)
	SOULIÉ (P.)
	DREYFUS (G.)
	KOURILSKY (R.)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR VALLÉRY-RADOT (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hotel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	PETIT-DUTAILLIS (D.)
	LACOMME (M.)
Cliniques obstétricales	N
	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie Sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phthisiologie (Laënnec)	BERNARD (E.)
Clinique psychiatrique infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de puériculture (St-Vincent-de-Paul)	LELONG (M.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	SÉNÈQUE (J.)
Clinique thérapeutique médicale (St-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique urologique (Cochin)	FEY (B.)
Electrophysiologie médicale (chaire à titre personnel)	DJOURNO (A.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	N
Histologie	VERNE (J.)
Hygiène des collectivités (chaire à titre personnel)	DEPARIS (M.)

Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	MM.
Hygiène et médecine préventive	TURPIN (R.)
Médecine du Travail	JOANNON (P.)
Médecine légale	DESOILLE (H.)
Parasitologie	PIÉDELIEVRE (R.)
Pathologie chirurgicale	GALLIARD (H.)
Pathologie exotique	COUVELAIRE (R.)
Pathologie expérimentale et comparée	LAVIER (G.)
Pathologie humorale et immunologie expérimentale (chaire à titre personnel).	LENÈGRE (J.)
Pathologie médicale	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie et thérapeutique générales	N...
Pharmacologie et matière médicale	GARCIN (R.)
Physiologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie (chaire à titre personnel)	BINET (L.)
Physique médicale	BARGETON (D.)
Radiologie médicale	DOGNON (A.)
Technique chirurgicale	DESGREZ (H.)
Thérapeutique	PATEL (J.)
	BROUET (G.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAÎTRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

MM.	MM.
Anatomie. { CABROL (C.) COUINAUD (C.) OLIVIER (G.)	Orthopédie. { JUDET (R.) RAMADIER (J.)
Anatomie pathologique { GAUTHIER-VILLARS (M ^{lle} P.) pr. s. ch. BUSSER (F.) GOUYGOU (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)	Oto-rhino-Laryngologie DEBAIN (J.)
Anesthésiologie. VOUREH (G.)	Parasitologie. { BRUMPT (L.C.), pr. s. ch. CHABAUD (A.)
Bactériologie. { NÉVOT (A.) pr. s. ch. BARBIER (P.) CHRISTOL (D.) TOURNIER (P.)	Pathologie chirurgicale { BARCAT (J.) BINET (J.-P.) CAUCHOIX (J.) CHATELIN (C.-L.) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J.)
Biochimie médicale. { DESGREZ (P.), pr. s. ch. POLONSKI (J.), m. conf. SCHAPIRA (G.), m. conf.	Pathologie expérimentale { CROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LÉPER (J.) MAURICE (J.) PLAS (F.) RICHE (G.)
Biologie médicale. BOURLIÈRE (F.), m. conf.	Pathologie médicale. { AUSSANNAIRE (M.) BOUR (H.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRICAIRE (H.) BRISAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CASTAIGNE (P.), m. conf. CATINAT (J.) CONTAMIN (F.) COURY (G.) FREZAL (J.) HOUSSET (E.) LAROUCHE (Ol.) LEBORE (R.) MACREZ (G.) NICK (J.) PERQUIGNOT (L.) m. conf. ROYER (P.) WOLFROMM (R.)
Carcinologie. { DENOIX (P.) MATHE (G.)	Pathologie exotique SCHNEIDER (J.)
Dermato-Syphiligraphie. DUPERRAT (B.)	
Electro-Radiologie LEDOUX-LEBARD (G.)	
Embryologie. TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)	
Hématologie { BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.)	
Histologie. { COUJARD (R.) pr. s. ch. MAROIS (M.) RACADOT (J.)	
Hydrologie CORNET (A.)	
Hygiène. { BOYER (J.), pr. s. ch. CORRE-HURST (M ^{me} L.)	
Maladies infectieuses { BASTIN (R.) DUPONT (V.)	
Médecine légale. { DEROBERT (L.), pr. s. ch. HADENGUE (A.) FOURNIER (E.) GUENIOT (M.)	
Médecine du travail. ALBAHARY (C.)	
Neuro-chirurgie. DAVID (M.)	
Neurologie. LHERMITTE (F.)	
Obstétrique { GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) THOYER-BOZAT (J.)	
Ophtalmologie { BRÉGEAT (P.) SARAUX (H.)	

	MM.		MM.
	JOSEPH (R.)	Pneumo phthisiologie . . .	KREIS (B.)
	MANDE (R.)	Psychiatrie	PICHOT (P.)
Pédiatrie-Puériculture. . .	MOZZICONACCI (P.)	Psychiatrie infantile. . . .	DUCHÉ (D.)
	POLONOVSKI (G.)	Rhumatologie	DELBARRE (F.)
	ROSSIER (A.)		CERNÉA (P.)
	LEVY (Mlle J.), pr. s. ch.	Stomatologie.	CHAPUT (Mme A.), m. c. agr.
Pharmacologie.	BOISSIER (J.)		GRELLET (M.)
	LECHAT (P.)	Thérapeutique	CHASSAGNE (P.)
Physiologie	PARROT (J.), pr. s. ch.		LAMOTTE (M.)
	DEJOURS (P.)	Urologie	QUENU (L.)
Physique médicale	GOUGEROT (L.), m. conf.		

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

	MM.		MM.
	ABOULKER (P.)	Clinique neuro-rhumatologique SÈZE (S. de)	
	AMELINE (A.)		GRASSET (J.)
	HUGUIER (J.)	Clinique obstétricale . . .	LEPAGE (F.)
Clinique chirurgicale . . .	LÉGER (L.)		MAYER (M.)
	OLIVIER (G.)		MERGER (R.)
	PADOVANI (P.)		RAVINA (J.)
	POILLEUX (F.)	Clinique ophtalmologique .	DESVIGNES (P.)
	ROUX (M.)		OFFRET (G.)
	VERNE (J.-M.)		
	HAGUENEAU (J.), pr. s. ch.	Clinique oto-rhino-laryngo- logique	MADURO (R.)
	BOUDIN (G.)	Clinique pédiatrique et pué- riculture	LAPLANE (R.)
	CONTE (M.)	Clinique psychiatrique. . .	BARUK (H.)
Clinique médicale	DOMART (A.)		KUSS (R.)
	MILLIEZ (P.)		
	PERRAULT (M.)		
	RAMBERT (P.)		
	THIEFFRY (S.)		
	TURIAF (J.)		

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie.	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Biochimie médicale.	ETTORI (J.) Pr. à t. pers.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

Secrétaire général de la Faculté . . .	M. LENA (J.)
Secrétaires.	Mme BEURLAND (H.), Mlle CHAINTREUIL (G.), Mlle HURÉ (A.)

Conservateur, chargé de la direction de la Bibliothèque	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs	Mlles DUMAITRE (P.), GOICHON (A.-M.)
Bibliothécaires	Mme CONTET (J.), Mlles LAURENT (H.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

Yves de MELLIS

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE
L'ACTION PATHOGENE DES GERMES ANAEROBIES
NON TOXINOGENES

o
o o



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550417_0036

I N T R O D U C T I O N

-----oOo-----

Nous nous sommes attachés dans ce travail à étudier l'action pathogène d'une vingtaine de germes anaérobies, pour la plupart non toxigènes. Nous avons poursuivi cette étude dans le service des anaérobies du Professeur PREVOT, sous sa direction, et c'est grâce à sa grande connaissance de la bactériologie anaérobie à laquelle il a consacré son existence et attaché son nom ; c'est grâce aux moyens qu'il a mis sans réserve à notre disposition que nous avons pu poursuivre ce travail. Nous disons "poursuivre" et n'osons dire "mener à bien", car ce n'est pas ces quelques recherches qui épuiseront une aussi complexe question. Dans une matière où l'on avance à petits pas, nous espérons seulement qu'un pas de plus sera fait.

Nous remercions également Monsieur le Docteur LEVADITI qui avec sa grande expérience de l'anatomie pathologique a bien voulu nous guider dans l'interprétation de quelques-unes de nos préparations et nous ouvrir la voie pour l'interprétation des autres.

La notion de virulence à son origine

Lorsque Davaine isola la bactérie charbonneuse et que Pasteur démontra par des cultures in vitro et des inoculations le rôle exclusif de cette bactérie dans la maladie, ils considérèrent qu'il s'agissait là d'une septicémie (le terme avait été créé par Piorry en 1847) et que les lésions qui

amenaient la mort de l'animal étaient causées par le développement du germe lui-même, dans le sang principalement. Le germe considérait l'organisme comme un milieu de culture qu'il détruisait au fur et à mesure de sa croissance. La virulence du germe était liée à son essence même, puisque son développement était conditionné par la destruction de l'hôte qui l'hébergeait.

L'affaiblissement de la virulence

Mais quelques années plus tard, PASTEUR lui-même découvre qu'une culture vieillie de la Pasteurelle du choléra des poules cause à l'animal une maladie bénigne qui le protège contre l'inoculation d'une culture neuve habituellement mortelle. En plus des conséquences pratiques énormes de cette découverte, dont découlent toutes les techniques actuelles des vaccinations, une question nouvelle était posée : la virulence des bactéries.

On aurait pu penser que cette culture vieillie au métabolisme réduit était devenue incapable de s'adapter à l'organisme animal ou humain, mais le fait qu'elle protégeait contre une seconde inoculation prouvait qu'elle avait connu, dans cet organisme, au moins au commencement de développement dont l'immunité était le stigmate. Le pouvoir pathogène d'un germe n'était donc plus étroitement lié à son développement dans l'organisme et il était même dans une certaine mesure, dissociable.

La toxinogénèse

PASTEUR filtrant une culture de choléra des poules sur du plâtre montre que le filtrat a une action toxique sur la poule qui reste immobile, refuse de manger, se met en boule et reproduit certains des signes de l'intoxication par la bactérie, mais non tous. Le pouvoir pathogène du germe apparaissait donc lié à l'élaboration de substances toxiques par la bactérie.

La découverte de la toxine diphtérique par Roux devait renforcer cette

façon de voir et lui-même définit la virulence comme "l'aptitude des microbes à vivre dans le corps de l'animal et à y élaborer des toxines."

La toxinogénèse et la virulence

Mais si la toxinogénèse de certains germes, comme les bacilles tétaniques et diphtériques, était solidement établie, si l'injection de la toxine était suffisante pour provoquer tous les symptômes de la maladie jusqu'à la mort elle-même, il ne s'agissait là que de cas particuliers. Pour d'autres germes si le filtrat apparaissait porteur de certaines vertus toxiques, il ne reproduisait que certains symptômes de la maladie comme le montre l'exemple plus haut cité du choléra des poules. Pour certains germes enfin le filtrat n'avait aucune activité toxique.

Variation des bactéries virulentes

Au fur et à mesure que croissaient d'une part nos connaissances bactériologiques et d'autre part celles des moyens de défense de l'organisme, la question ne cessait de se compliquer : découverte des formes S et R des bactéries, virulentes habituellement sous leur forme S, mais parfois sous leur forme R comme le bacille tuberculeux humain, découverte d'antigènes de virulence augmentation de celle-ci par la mucine ou d'autres corps qui par eux-mêmes ne présentent pas de toxicité, rôle du phage dans la toxinogénèse du Corynebacterium diphtheriae, support antigénique des fractions léthales différent selon les espèces animales (ce n'est pas le même antigène de Pasteurella pestis qui est toxique pour le cobaye et la souris, etc...)

Certains auteurs qui se sont penchés sur le problème de la virulence en arrivent à conclure qu'il n'y a pas de virulence en soi. Maurice Nicolle : "Le terme virulence isolé n'offre aucun sens, il convient de noter constamment chez quel sujet en particulier le parasite se montre capable d'agir."

La virulence des bactéries non toxigènes

Le sens du mot virulence va donc revêtir en bactériologie même, plusieurs acceptions et c'est pour les microbes non toxinogènes, que nous ne sommes pas tellement plus avancés pour donner une définition, qu'au début de l'ère bactériologique. Ecartant les microbes toxiques, Maurice Nicolle considère qu'il y a deux espèces de germes : "les microbes pathogènes capables d'engendrer des troubles morbides et rien de plus et les microbes virulents qui se multiplient dans l'organisme et l'envahissent plus ou moins vite et plus ou moins complètement". Cette distinction entre les microbes pathogènes et virulents nous semble un peu artificielle car nous ne voyons pas comment un microbe pourrait causer des troubles sans un commencement de développement dans l'organisme.

La septicémie n'exclut pas la toxinogénèse

La notion de l'envahissement de l'organisme par un germe ne nous paraît pas non plus entièrement satisfaisante. Nous savons maintenant que la plupart des germes des grandes septicémies classiques agissent par leur toxine essentiellement, la bactérie charbonneuse contient une substance toxique extractible par le sulfate d'ammonium qui tue le lapin et le cobaye, le streptocoque produit les hémolysines, le staphylocoque pathogène élabore une toxine douée de propriétés léthales.

Toxines, enzymes et antigènes de virulence

Certains enzymes élaborés par les germes ont également sur l'organisme une action léthale, les streptokinases, les hyaluronidases, les leucocidines ; la toxine alpha du perfringens a comme support de son activité une action hémolytique et une action lécithinasique. La différence entre enzymes et toxines n'est donc pas parfaitement tranchée et on peut concevoir qu'un germe sans toxine à proprement parler exerce une action pathogène par les enzymes qui entrent dans le cycle de son métabolisme.

L'action de certains antigènes de surface n'est, elle-même, pas parfai-

tement élucidée, la protéine M du Streptocoque, isolée, n'a pas d'action toxique ; pourtant la virulence du germe semble bien liée à la présence de cet antigène.

Certaines toxines difficilement révélables

Dans d'autres cas, un germe semble dépourvu de toxine, simplement parce que le filtrat pour exercer son action a besoin d'être mis au contact d'un récepteur précis et si nous l'injectons en un point non sensible de l'organisme son pouvoir pathogène nous échappe. Les remarquables travaux de Reilly ont montré que la toxine du bacille d'Eberth reproduisait à elle seule toutes les lésions et tous les troubles caractéristiques de la maladie à la seule condition d'être inoculée directement dans un ganglion du mésentère.

Pas de certitude absolue de l'atoxicité d'un germe

Il est donc possible que des germes que nous considérons aujourd'hui comme non producteurs de toxines soient souvent des germes dont nous saurons un jour grâce à des techniques plus fines que, placés dans certaines conditions ils peuvent agir par une toxine ou un enzyme sur tel organe sensible. Nous trouverons peut être alors l'explication de la variabilité de leur action qui à chaque instant déroute l'expérimentateur.

Conception actuelle des septicémies

Les travaux de Reilly ont considérablement éclairci la question "septicémie". La pullulation microbienne progressivement croissante dans l'organisme est l'exception. Les germes essaient à partir d'un foyer septique qui peut être inappréciable ; de multiples embolies microbiennes, continues ou discontinues apportent dans tout l'organisme leurs toxines, leurs enzymes qui occasionnent des troubles importants, ainsi que les effets nocifs des produits de dégradation cellulaire. Le foyer infectieux initial reste au

second plan. Les points de départ les plus importants sont l'endocarde, les thrombophlébites, les ganglions (l'essaimage se faisant alors par voie lymphatique) les foyers amygdaliens, adénoïdiens et dentaires.

Reilly a montré que des germes qui n'exercent normalement aucune action pathogène peuvent, si on recrée artificiellement, une lésion sur l'endocarde se fixer sur celui-ci et être le point de départ d'une septicémie.

La plupart des germes que nous avons étudiés sont justement des germes peu pathogènes, voire des saprophytes qui pour des raisons pas toujours claires, brusquement créent un foyer infectieux et essaient dans l'organisme ; et si nous avons rappelé les importants travaux de Reilly c'est parce que c'est à la lumière de ceux-ci que nous pouvons le mieux essayer de comprendre le mécanisme de leur action pathogène.

PROTOCOLE EXPERIMENTAL

Les germes étudiés

Nous avons étudié l'action pathogène de 22 germes anaérobies qui sont : Fusiformis fusiformis, Eubacterium poeciloïdes, Clostridium saprotoxicum, Spherophorus siccus, Actinobacterium israeli, Actinobacterium meyeri, Corynebacterium parvum, Spherophorus abcedens, (Actinomyces bovis) Cillobacterium monoliforme, Corynebacterium liquefaciens, Spherophorus glycoliticus, Corynebacterium granulosum, Actinobacterium cellulitis, Micrococcus saccharolyticus, Spherophorus necrophorus, Vibrio Crassus, Staphylococcus anaerobius, Ristella insolita, Ristella pseudo-insolita.

Provenance et traitement des germes

La plupart de ces germes proviennent de la collection lyophilisée du service des anaérobies, certains proviennent directement de prélèvements faits sur des malades. Ces germes ont été ensemencés dans du bouillon VF en tubes régénérés et scellés sur la pompe à vide selon les techniques habituelles pour la culture des anaérobies. Le germe à partir de ces tubes a ensuite été réensemencé dans des ballons de Jaubert et Gory. Au bout de 4 jours, le contenu des ballons a été soumis à la centrifugation 5 minutes à 3.000 tours, le surnageant rejeté, le culot repris dans l'eau physiologique et inoculé au cobaye, à la souris ou au rat, en intra-péritonéale. La plupart du temps pour chaque germe, l'inoculation a été faite à quatre animaux, deux autres étant inoculés avec de l'eau physiologique et des germes tués par la chaleur.

L'expérimentation n'a aucune prétention statistique

Bien que l'expérience ait porté sur près d'une centaine d'animaux et ait duré un an, nous reconnaissons parfaitement qu'elle n'a pas de signi -

fication statistique ayant porté sur un trop petit nombre d'animaux pour chaque germe. Nous ne cherchions pas à faire une statistique sur la fréquence des morts après inoculation de germes anaérobies, mais seulement à étudier les caractéristiques principales des lésions. La seule chose que nous désirions savoir c'est que dans la majorité des cas, les animaux étaient bien morts d'une infection en relation avec les germes que nous leur inoculions.

Or, 80% des témoins vivaient deux mois après l'inoculation.

45% des animaux inoculés avec des germes vivants mouraient dans les 40 jours qui suivaient l'inoculation. Dans la plupart des cas, leur mort selon le même processus : un amaigrissement évoluant vers la cachexie qui se terminait par une torpeur que suivait la mort de l'animal.

Etude des animaux :

L'animal mort était autopsié, une hémoculture était faite à partir du sang du coeur, des fragments de coeur, de poumon, de rein, de foie, de rate ou de tout autre organe pouvant présenter des lésions justifiant un examen microscopique étaient déposés dans le Bouin à fin d'examen histologique. Evidemment un frottis de ces différents organes était fait sur une lame et examiné au gram.

Nous devons faire remarquer le caractère massif de l'inoculation puisque chaque animal recevait le culot provenant d'un ballon de Jaubert et Gory. Il est tout à fait certain qu'une inoculation aussi importante n'a aucune chance de se rencontrer dans la nature, mais dans une série d'expériences précédentes, nous avons inoculé chaque animal avec le culot de centrifugation provenant d'un tube de bouillon VF et la différence de mortalité entre les témoins et les animaux inoculés n'avait pas été significative.

Pour les Actinobacterium, nous avons adjoint de la mucine selon la technique précisée par A.R. Prévot, P. Tardieux et C. Mazurek. (Annales de L'Institut Pasteur, Août 1952, 183, p. 186). Pour les autres germes, nous ne nous sommes servis d'acun adjuvant de virulence.

Chaque germe ayant été inoculé à 4 animaux, nous avons chaque fois fait un compte-rendu histologique pour un animal, par germe, et avons photographié quelques coupes, soit qu'elles nous aient paru intéressantes du point de vue de l'anatomie pathologique, soit que, sans présenter un intérêt particulier, elles nous aient paru significatives des lésions des germes que nous étudions. La plupart de ces animaux étant morts après une longue période de cachexie, les organes étaient assez abîmés et les coupes parfois difficiles à interpréter et à photographier. Quelques animaux ont été sacrifiés et les lésions qu'ils présentent sont importantes et montrent bien le caractère évolutif de l'infection.

Voici donc le texte des comptes-rendus histologiques et les photos. Plutôt que de commenter chaque compte-rendu, nous essaierons ensuite d'en faire la synthèse, de montrer les grandes lignes qu'ils permettent d'établir et si on peut, à la faveur de celles-ci, tirer quelques conclusions.

SPHEROPHORACEAE

FUSIFORMIS FUSIFORMIS

Les souris ont été inoculées par voie intra-veineuse et sont mortes dans les 10 jours ; celle qui fait l'objet du compte-rendu est morte 4 jours après l'inoculation.

Les organes : foie, rein, poumon sont le siège d'une prolifération lymphocitaire importante.

Foie infectieux : Hépatite interstitielle avec hypertrophie et mobilisation des cellules de Kupfer.

Rate : splénite subaigüe avec présence de cellules macrophagiques, effacement des sinusoides, réaction réticulaire importante, hypertrophie de la pulpe blanche, dislocation de la pulpe rouge.

Sur les frottis de rate, présence d'un bâtonnet gram rare, évoquant le fusiforme, qui n'a pas été retrouvé sur les coupes et n'a pas repoussé après ensemencement.

SPHEROPHORUS SICCUS

Lapin inoculé en intra-veineux avec Spherophorus siccus, mort à la cinquième injection.

Coeur : le coeur présente des lésions considérables, lésions du myocarde surtout ; les espaces interfasciculaires sont augmentés de volume ; des plages de nécrose musculaire rappelant un peu l'aspect des nodules d'Aschow dilatent par endroit ces espaces. Nécrose musculaire aigüe dans une myocardite interstitielle aigüe.

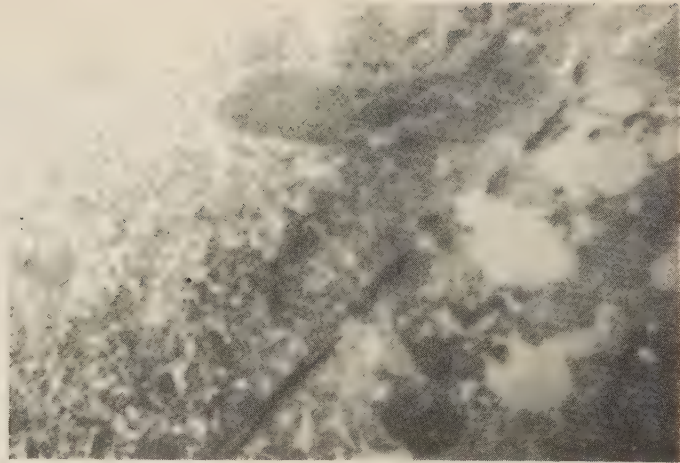
A d'autres endroits de la coupe, le myocarde présente un autre type de dégénérescence, une nécrose homogène oxyphile avec disparition des noyaux et vacuolisation du cytoplasme

Spherophorus siccus

Animal inoculé : lapin

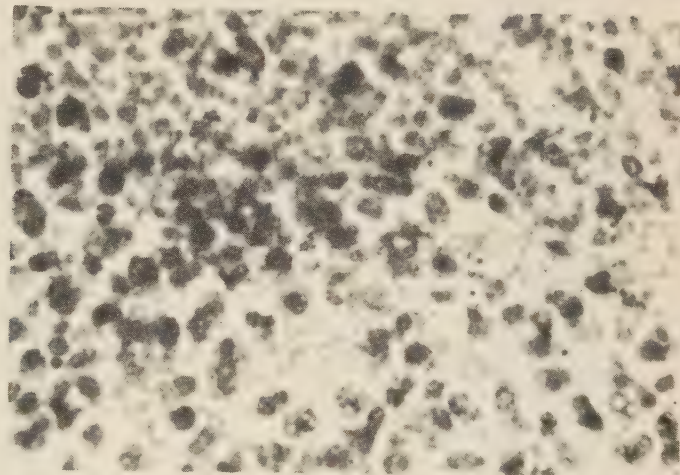
Poumon Gr 4x

Poumon cardiaque aigue



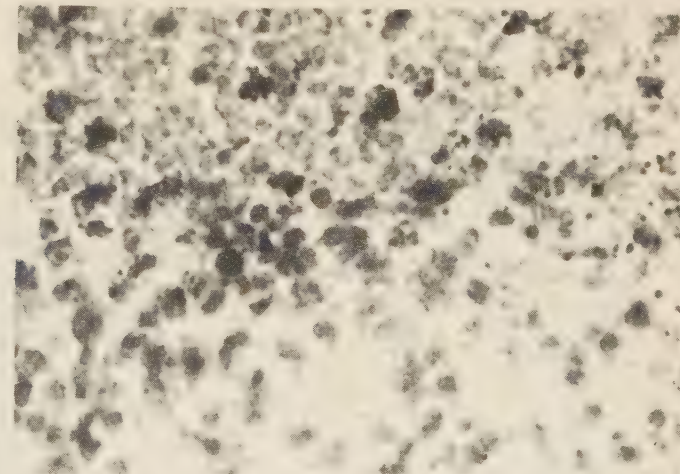
Poumon détail

alvéolite hémorragique ; la
réaction inflammatoire n'a pas
eu le temps de se constituer.



Foie

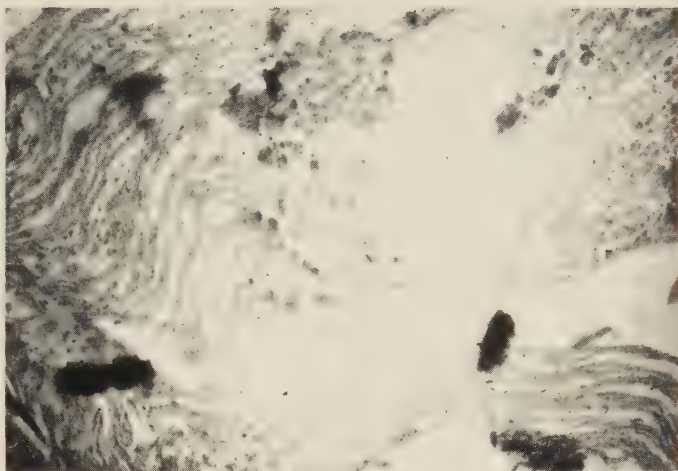
Les capillaires hémorragiques
éclatent, disloquant les
travées.



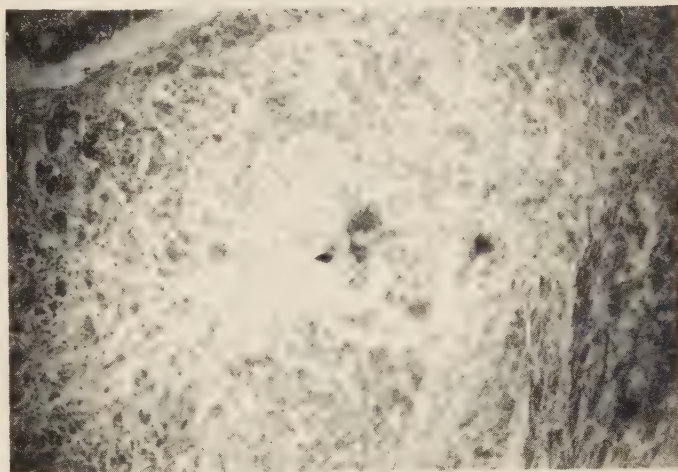
Spherophorus siccus

Animal inoculé : lapin

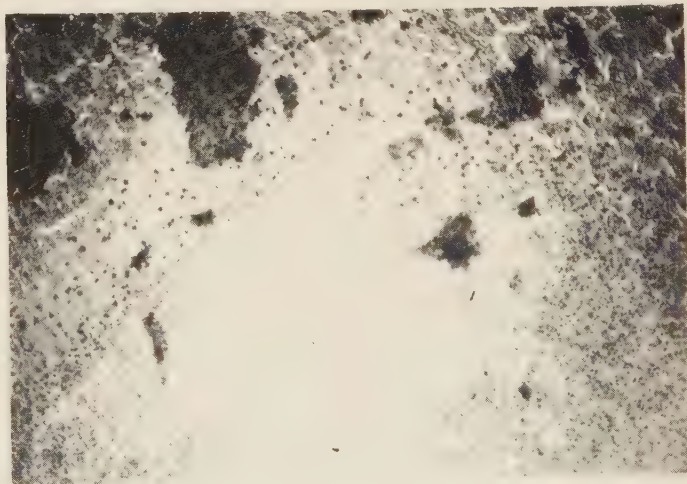
Cœur : Des plages de nécrose musculaire rappelant un peu l'aspect des cellules d'Aschow



Cœur : Une nécrose homogène, oxyphile avec disparition des noyaux et vacuolisation du cytoplasme



Cœur : Un tissu de granulation, précédé d'une vague de lymphocytes et de plasmocytes, digère, s'insinue et progresse au sein du caillot



L'endocarde présente des lésions moins considérables, raréfactions et ulcérations qui semblent secondaires aux lésions du myocarde. Il existe en bordure des précipitations fibrineuses secondaires à ces lésions. Un énorme caillot occupe la lumière du ventricule et il est par endroit le siège d'un Processus de réorganisation.

Une édification fibro-conjonctive, véritable tissu de granulation contenant de nombreuses cellules mononucléées, précédée d'une vague de lymphocytes et de plasmocytes qui digèrent le caillot s'insinue et progresse au sein de celui-ci, le remplaçant petit à petit. Ce caillot réorganisé semble détaché de l'endocarde, mais il est probable qu'il s'agit d'une végétation de celui-ci et qu'il lui est rattaché en un point que n'intéresse pas la coupe.

Une endocardite thrombosante est donc associée à la myocardite aiguë.

Poumon : Le poumon se présente comme un poumon cardiaque aigu avec une extraordinaire dilatation des veines et des capillaires pulmonaires, une alvéolite hémorragique. La réaction inflammatoire n'a pas eu le temps de se constituer. Il ne s'agit pas d'un infarctus localisé, l'alvéolite hémorragique semble étendue à tout le poumon.

Foie : Le foie est le siège d'un processus analogue : les zones hémorragiques sont à la fois et selon les endroits de la coupe, péri-sus-hépatiques et péri-portales.

Dans ces zones, les capillaires sont dilatés amincissant les cellules des travées, les disloquant par endroit. D'importantes plages de nécrose trabéculaire voisinent avec ces plages hémorragiques.

Rein : Le rein présente des infarctus et des lésions de néphrite épithéliale, le reste du parenchyme rénal étant normal.

Rate : Dans la rate on voit une importante raréfaction cellulaire, un tissu fibreux a envahi la pulpe rouge : cette histio-fibrose de la pulpe rouge est parallèle à la pauvreté de la pulpe blanche. Il semble que ces réaction fibreuses, cette pauvreté cellulaire, soient dues à un épuisement

des possibilités de multiplication du système réticulo-endothélial.

Les colorations bactériologiques ne montrent pas la présence d'un germe.

Les lésions considérables des différents organes ne semblent pas en rapport avec un processus pyogène à évolution traînante, la lésion endocartique domine la scène, elle est la plus ancienne puisque le caillot a eu le temps de commencer à subir son remaniement conjonctif. La réaction du tissu réticulo-endothélial a permis la stérilisation de l'organisme, mais le retentissement de l'obstruction ventriculaire par le caillot, joint au mauvais état de la fibre musculaire cardiaque séquelle de l'infection, ont amené une insuffisance cardiaque aigüe, les lésions pulmonaires, puis hépatiques causées par une énorme stase en amont du coeur droit, ont suivi et il est probable que c'est la défection hépatique qui a causé l'à-coup terminal.

SPHEROPHORUS ABCEDENS

Cobaye mort un mois après l'inoculation.

Foie : Le foie présente l'image classique du foie cardiaque. La préparation est faite d'une série de zones alternativement claires et sombres. Les parties sombres sont celles qui cernent les espaces portes et dans lesquelles on reconnaît facilement l'architecture hépatique. Autour des espaces centro-lobulaires, le parenchyme a disparu. Le protoplasme est devenu homogène, chargé de granulations graisseuses, les noyaux sont pycnotiques, fragmentés, en voie de disparition. L'aspect des nodules invertis qui semblent centrés sur les espaces portes et l'alternance des zones claires et foncées qui ont fait donner à ce foie l'appellation de foie muscade est des plus typiques. Il s'agit d'un foie cardiaque d'évolution ancienne.

A la faveur de cette évolution traînante, certains facteurs infectieux se sont surajoutés, hypertrophie de l'appareil Kupférien et dans le magma qui entoure les veines sus-hépatiques, nombreuses cellules poly et mononuclées.

Spherophorus abcedens

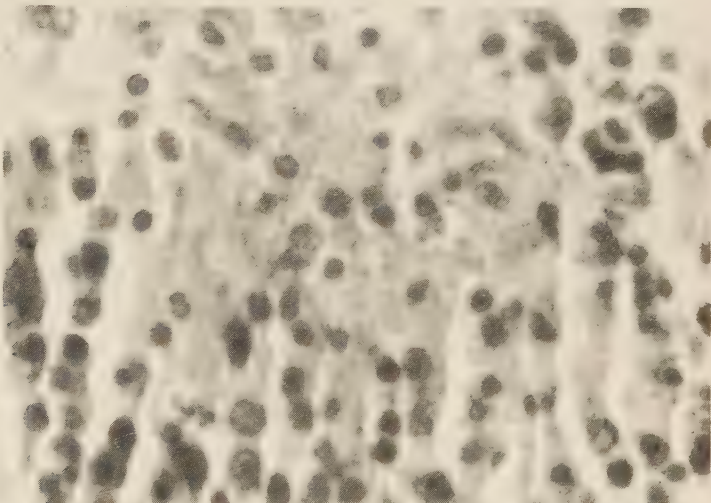
Animal inoculé : cobaye

Rate Ob 3 oc 8

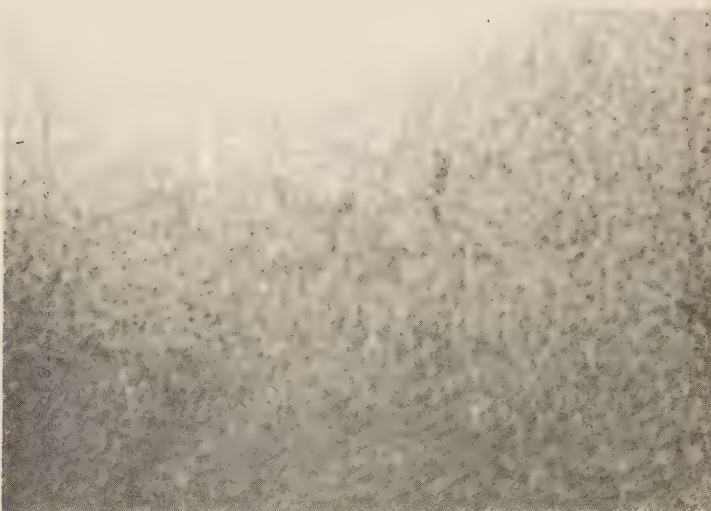
Corpuscules atrophiques, densifica-
tion des cordons.



Rate id ob 8 oc 8



Voie cardio-graisseux Ob 3 Oc 8



Coeur : En bordure de l'endocarde existe une importante nappe rouge vif à l'hémateine-éosine, nappe sans structure cellulaire qui renferme quelques histiocytes et beaucoup de lymphocytes. L'endocarde ne présente pas de lésions de nécrose, il s'agit d'une précipitation successive à une lésion endocarditique. Endocardite thrombosante ne rentrant pas dans le cadre des endocardites malignes.

Il y a quelques altérations des fibres du myocarde sans nécrose et très localisées.

Rate :: Les corpuscules de Malpighi sont atrophiques ou disparus. Les cordons de Bilioth ont subi une densification marquée, les sinus sont hémorragiques.

Surrénale : La surrénale présente peu de lésions dans la zone glomérulaire mais une aplasie importante des zones fasciculées et réticulées, les structures cellulaires s'estompent, les contours sont flous, les noyaux souvent en pycnose.

Rein : Lésions purement hémorragiques probablement dues à l'effondrement du taux de prothrombine et aux autres désordres de la coagulation sanguine entraînés par la défection hépatique.

SPHEROPHORUS GLYCOLYTICUS

Cobaye inoculé avec un Spherophorus glycolyticus, mort une vingtaine de jours après, présentant à l'autopsie une très importante augmentation du volume du coeur, le péricarde étant transformé en un tissu ayant la consistance du cuir, épais et blanchâtre.

Coeur : Si on aperçoit par instant dans le ventricule une légère hypertrophie de l'endocarde et quelques précipitations fibrineuses le tableau est dominé par l'importance des transformations péricardiques. L'épicarde et le sac fibreux sont soudés entre eux par une extraordinaire prolifération conjonctive. Il est d'ailleurs difficile de distinguer les deux feuillots. En beaucoup d'endroits le péricarde se présente comme un tissu conjonctif,

riche en noyaux, dense, fait de fibres serrées et parfois tourbillonnantes bourgeonnant vers l'extérieur de nombreuses végétations.

A d'autres endroits les feuillets viscéraux et pariétaux ne sont pas joints par le processus fibreux, mais dans l'espace qui les sépare on voit des formations fibrineuses et de nombreux polynucléaires en voie de lyse.

Le myocarde est normal sauf sur sa périphérie où on voit les formations conjonctives du péricarde s'insinuer entre les fibres musculaires.

Poumon : Lésions d'alvéolite oedémateuse probablement oedème chronique causé par le mauvais fonctionnement cardiaque.

Rate : Hyperplasie à la fois de la pulpe blanche et de la pulpe rouge, les lymphocytes se groupent dans le centre des corpuscules de Malpighi avec une densité particulière qui diminue sur les bords. Aussi, entre la pulpe blanche et la pulpe rouge, on voit un cercle blanc acellulaire. Les cellules réticulaires ont une tendance marquée à se mobiliser et à former des macrophages libres. Les frottis et les colorations bactériologiques n'ont pas montré de germes. Le Spherophorus n'a pas repoussé à l'ensemencement.

SPHEROPHORUS NECROPHORUS

Cobaye inoculé directement avec un Spherophorus recueilli sur un vison mort d'une infection due à ce germe. Le cobaye est mort quatre jours après l'inoculation.

Lésions véritablement explosives défiant la description ; hépatite né-crosante sous laquelle subsiste encore des lésions de dégénérescence cardio-graisseuse ; grosses plages de nécrose en plein tissu cardiaque, infarctus massif du rein, emphysème pulmonaire important, les cloisons interalvéolaires sont réduites à des bandes filiformes.

Les coupes colorées au gram et au bleu de toluidine n'ont pas révélé la présence de germe, ni les ensemencements.

CLOSTRIDIACEAE

CLOSTRIDIUM SAPROTOXICUM

Il s'agit là d'un germe toxinogène, sa toxine est convulsivante et léthale pour le cobaye. Nous étudions ici l'anatomie pathologique des lésions afin d'avoir un exemple de l'effet d'une toxine connue qui puisse nous servir de point de comparaison.

Les cobayes ont été inoculés par voie intra-musculaire. Celui que nous étudions est mort quatre jours après l'injection.

Les lésions intéressent le foie et la rate, essentiellement. L'architecture hépatique est à peu près irreconnaissable ; les travées de Remark sont dissociées en bande rappelant des fibres musculaires et ayant perdu, en grande partie, leurs affinités tinctoriales.

Les noyaux sont en pycnose. Le foie est littéralement "sidéré". La rate subit quelques modifications, les corpuscules de Malpighi sont à peu près normaux, les cellules du reticulum de la pulpe rouge présentent à côté de noyaux normaux, des formes bourgeonnantes avec commencement de mobilisation et formation d'hystiocytes.

ACTINOMYCETACEAE

Le plus grand nombre de germes étudiés appartient à cette famille. Elle offre en effet une gamme de germes qui illustrent de façon particulièrement typique notre sujet. Leurs effets pathogènes sont certains. Actinomycoses et pseudoactinomycoses cervicofaciales, anaérobies qu'ont rencontré tous les stomatologistes, déclenchées souvent par une simple avulsion dentaire, à évolution torpide laissant des cicatrices ligneuses et parfois d'importantes

Clostridium Saprotoxicum

Animal inoculé : cobaye

Foie Ob 3 Oc 8. "Foie sidéré"

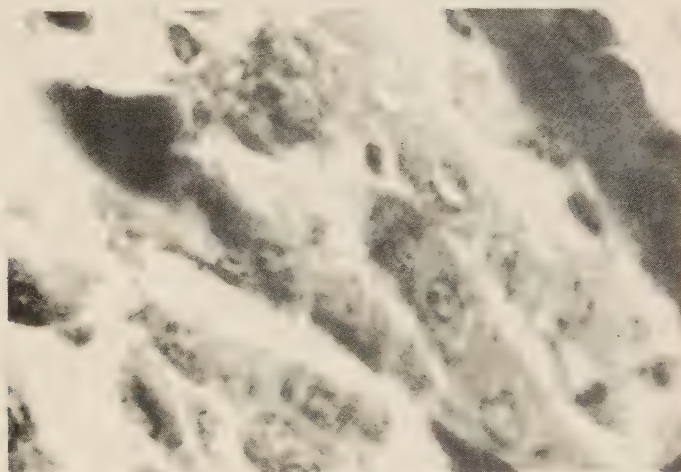
Travées dissociées en bandes

appelant des fibres musculaires



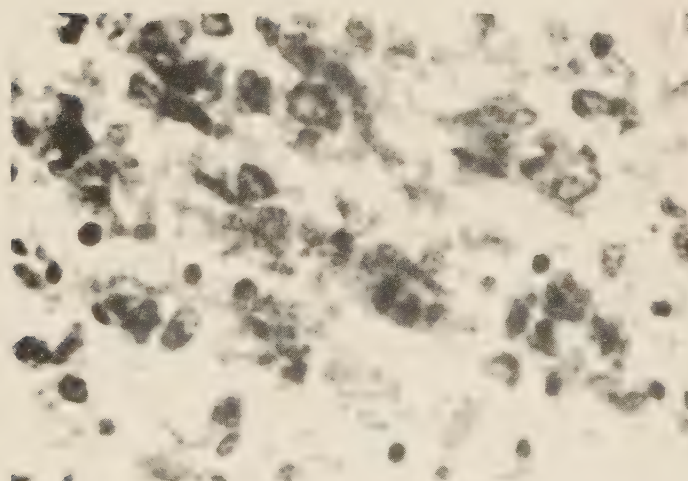
Foie id Ob 8 Oc 8

Noyaux en pycnose



Rate Ob 8 Oc 8

Commencement de mobilisation



rétractions musculaires. Cette évolution pouvant prendre des formes variées et même la généralisation mortelle avec métastase pulmonaire ; les derniers progrès de l'antibiothérapie commençant à peine à nous faire espérer une thérapeutique valable. Ces maladies ont été longuement étudiées dans le service du Professeur Prévot qui a apporté une classification précise dans un cadre où régnait la confusion et on a écarté les maladies d'une grossière similitude clinique y avait fait introduire, aussi n'avons-nous pas l'intention de nous y étendre, et ne l'aborderons-nous que dans la mesure où l'histologie pourra apporter quelques précisions supplémentaires.

Le fait pour nous, important, est que ces germes, capables d'aller jusqu'à la généralisation mortelle, sont souvent des saprophytes des cavités buccales cohabitant avec leur hôte, paisiblement. Les germes de collection et même ceux extraits d'une actinomycose aiguë sont sans effet pathogène sur l'animal et il a fallu au Professeur Prévot et à ses collaborateurs mettre au point un protocole particulier d'expérimentation et utiliser des adjuvants pour reproduire expérimentalement la maladie. Il nous est même arrivé, un jour où nous avions pris une pipette dépourvue de son coton protecteur, d'aspirer par mégarde une certaine quantité d'une culture sur bouillon VF d'Actinobacterium meyeri provenant d'une actinobactériose cervicofaciale ponctionnée quelques jours avant dans le service, sans accuser aucun trouble par la suite, l'Actinobacterium étant pourtant présent dans la salive trois jours plus tard.

ACTINOBACTERIUM ISRAELI

Souris inoculées en intrapéritonéale, les deux tiers du lot (10) étaient morts dix jours plus tard.

Foie : Hyalinisation du tissu hépatique, les limites cellulaires s'estompent, donnant l'impression d'un tissu syncytial, pas de trace de réaction inflammatoire.

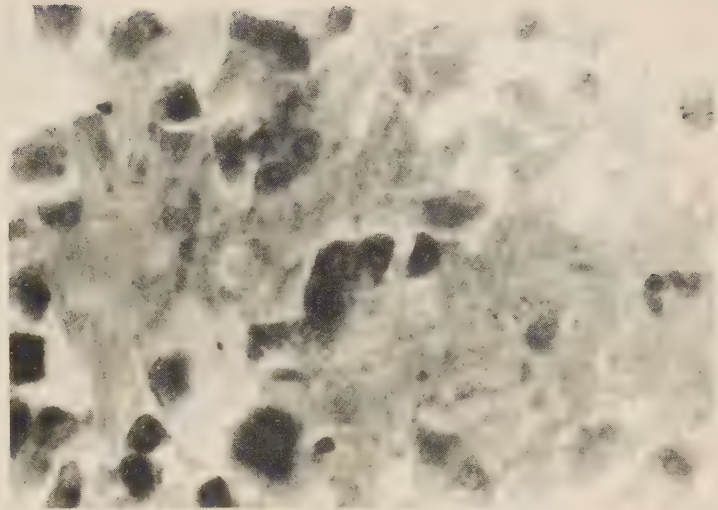
✓ Actinobacterium israeli

Animal inoculé : souris

Rate Ob8 Oc 10

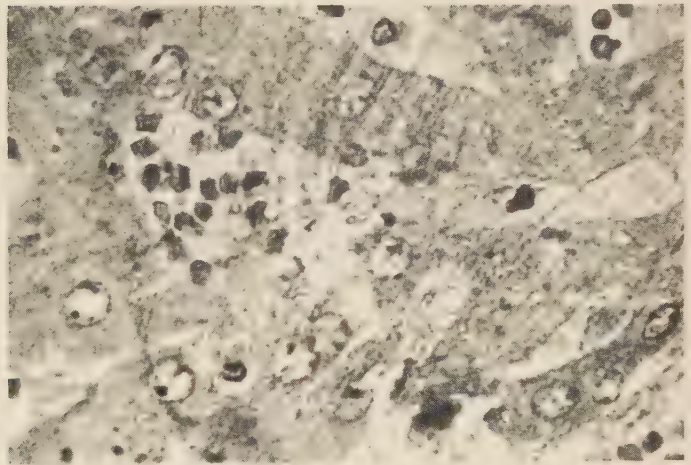
Histiofibrose prononcée

Actinobacterium meyeri



Foie OB 8 OC 8

Foie hémorragique avec involution
de la structure



Souris inoculée avec un pus d'actino-
bactériose faciale humaine

Ob 8 Oc 8

Mobilisation Histiocytaire



Poumon : Infiltration aigüe oedémateuse ; là non plus pas de lymphocytes, pas de polynucléaires, les lésions sont d'origine toxique.

Rate / histiofibrose prononcée de la rate, il ne reste plus que le squelette de la pulpe rouge avec un tissu fibreux acellulaire. Les surrénales et les reins sont normaux.

Les colorations bactériologiques et les cultures ne nous permettent pas de retrouver le germe.

- Cobaye inoculé par voie intra-musculaire avec un Actinobacterium israeli auquel avant été adjoint de la hyaluronidase, mort quinze jours après.

Poumon : Alternance de lésions d'emphysème avec atrophie des cloisons alvéolaires, irrégularité de la forme des cavités, importance considérable de leur volume et de lésions d'atélectasie avec condensation du tissu conjonctif et infiltrats inflammatoires surtout dans les axes broncho-vasculaires.

Le muscle au point d'inoculation présente un oedème avec une importante réaction inflammatoire.

La rate offre une disparition presque complète de la pulpe blanche et une hypertrophie en nombre et en taille considérable des tissus réticulaires les noyaux présentent des aspects extrêmement variés et hypertrophiques.

ACTINOMYCES BOVIS

Il s'agit d'un germe aérobie, qui n'entre normalement pas dans le cadre de notre étude mais comme il présente avec les Actinobacterium anaérobies une grande similitude morphologique qui a contribué à égarer longtemps les auteurs qui négligeaient l'étude des types respiratoires, nous avons par souci de comparaison cherché à préciser le caractère de son action pathogène.

Cobaye inoculé en intra-péritonéale avec adjonction de mucine et mort quinze jours après l'inoculation.

Foie : début d'involution des travées avec pycnose des noyaux épithéliaux, généralisée à tout le parenchyme. Hypertrophie nette du système kupférien et infiltration lymphocytaire.

Rate : Les lésions de la pulpe rouge rappellent celles du cobaye précédent, mais les noyaux sont moins hypertrophiques et la pulpe blanche bien que moins riche que normalement présente encore quelques corpuscules de Malpighi d'aspect sensiblement normal.

Poumons et reins normaux.

ACTINOBACTERIUM MEYERI

Souris inoculées avec un pus provenant directement d'une Actinobactériose cervicofaciale humaine. Six souris sur dix étaient mortes treize jours après l'inoculation.

Foie cardiaque aigu avec involution complète de la structure trabeculaire.

Aplasie cortico-surrénalienne

Néphrite épithéliale étendue à toute la coupe

Poumon : alvéolite oedémateuse dans un poumon cardiaque aigu.

ACTINOBACTERIUM CELLULITIS

Cobaye inoculé avec un Actinobacterium cellulitis, additionné de mucine et mort dix-sept jours après.

Macroscopiquement péritonite séro-hématique, congestions pulmonaires.

La coloration de gram des frottis d'organe montre quelques diplocoques gram + et des bâtonnets gram - . A l'ensemencement, on ne retrouve qu'un Proteus.

Le poumon, à l'examen microscopique est le siège d'une congestion importante. Les alvéoles sont bouchées par un exsudat fibrineux, qui ne laisse qu'un petit espace libre. La lymphocytose est importante ainsi que la polynucléose. Capillaires et vaisseaux dilatés sont bourrés d'hématies qui par endroits, se répandent dans les alvéoles.

Donc, suppuration pulmonaire diffuse.

Le foie est également congestionné de façon importante. Les vaisseaux tant portes que sus-hépatiques sont dilatés, et les capillaires des travées hémorragiques. Par endroits, surtout dans les environs de la capsule de Glisson, plages de dégénérescence graisseuse.

La rate montre une importante réaction des cellules endothéliales disloquant la pulpe rouge. Les corpuscules de Malpighi sont normaux. Rate infectieuse aiguë.

Dans la surrénale, plages de nécrose.

Le rein montre des lésions de néphrite épithéliale et quelques lésions de néphrite glomérulaire.

Les colorations bactériologiques des coupes ne montrent pas de germe. Les germes vus sur les frottis étaient donc probablement des germes de développement post mortem.

CORYNEBACTERIUM PARVUM

Rat inoculé avec un Corynebacterium en sous-cutané, sacrifié quatre mois plus tard en état de bonne santé apparente.

La rate montre un début de réactions des cellules réticulaires.

Le coeur et les reins sont normaux.

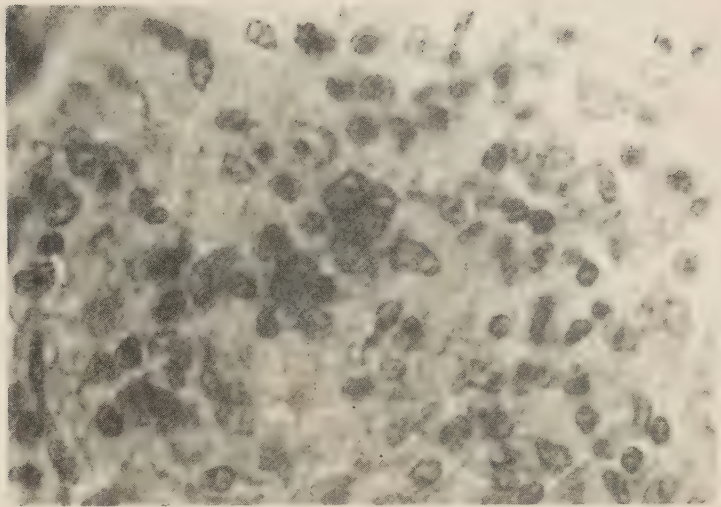
Foie : hépatite avec dégénérescence cytoplasmique. Dans certaines cellules, il ne reste du cytoplasme qu'une sorte de grillage où persiste un noyau intact. La structure générale des travées est à peu près conservée. Les espaces portes sont distendus, gorgés d'hématies, mais il y a peu d'hémorragies dans les sinusoides.

Corynebacterium parvum

rat

ate Ob 8 Oc 8

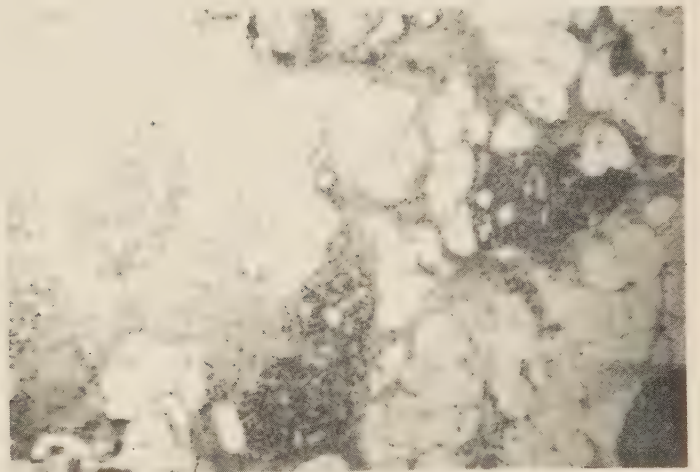
ébut de réaction réticulaire



rat

ande mammaire Ob 3 Oc 8

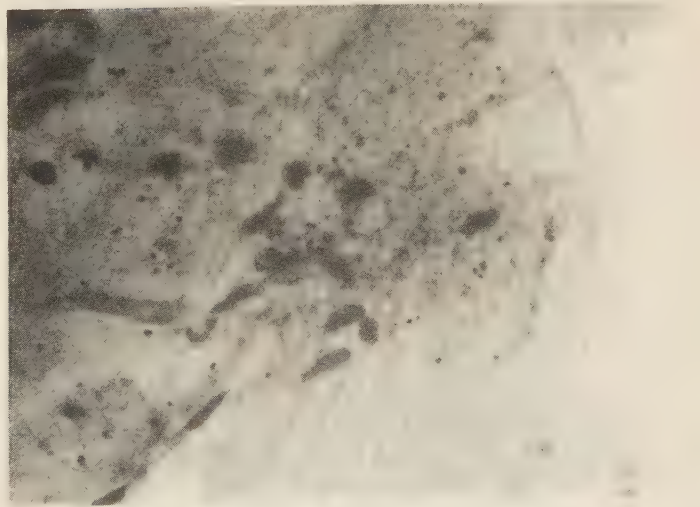
rolifération acineuse anarchique



lem Ob 8 Oc 8

migration de cellules malignes, surin-

fection par un staphylocoque.



Les lésions cytoplasmiques diffuses n'ont pas de prédominance péri-portales ou sus-hépatiques. On remarque d'autre part, un important épaississement de la tunique moyenne des artères hépatiques.

Rat inoculé et sacrifié dans les mêmes circonstances que le précédent :

A l'autopsie, présence d'une petite tuméfaction sous-cutanée latérothoracique adhérente au plan superficiel et au plan musculoapo-névrotique, prise pour une adénite.

L'animal est en assez mauvais état : pleurésie, congestion pulmonaire, foie augmenté de volume.

A l'examen histologique, la tuméfaction se révèle d'origine mammaire. La plupart des formations glandulaires s'écartent considérablement du type normal ; elles sont noyées dans un tissu scléreux, dense, elles sont volumineuses, d'une taille et d'un nombre parfaitement anormal. Certaines d'entre elles présentent une cavité kystique plus ou moins vaste remplie d'un liquide anhiste et non homogène.

D'autres ne rappellent plus du tout des formations acineuses. Leur cavité est le siège d'une prolifération à plusieurs assises cellulaires et d'un bourgeonnement anarchique et dense.

Cette prolifération épithéliale a dépassé la limite conjonctive qui l'enserrait primitivement et on voit ça et là dans le tissu cellulaire graisseux des bourgeonnements épithéliaux et des galactophores en prolifération.

Ces proliférations acineuses anarchiques, cet effondrement de la capsule conjonctive, cet essaimage des néoformations épithéliomateuses glandulaires, cet envahissement du tissu graisseux environnant, imposent le diagnostic de tumeur maligne : épithélioma glandulaire évidemment. Les colorations à la toluidine et à la thionnine montrent de nombreux coques en amas dans les cellules graisseuses en particulier. Il s'agit là d'une surinfection des lésions néoplasiques par un staphylocoque.

Nous n'avons pas trouvé dans d'autres organes de métastases de cette

lésion. Le poumon offre une image de congestion et d'alvéolite oedémateuse. Les reins présentent par endroits une importante infiltration lymphocytaire interstitielle.

CORYNEBACTERIUM LIQUEFACIENS

Lapin dont on avait frotté les oreilles avec une culture de Corynebacterium liquefaciens pour voir si des séries d'hémocultures qui, lors d'études faites dans le service s'étaient révélées positives à Corynebactéries, ne pouvaient pas avoir été souillées par des saprophytes de la peau (hypothèse assez improbable puisqu'il s'agissait de germes anaérobies).

Poumon : Les cloisons interalvéolaires sont considérablement épaissies. Certaines alvéoles confluent en bulles d'emphysème ; l'épaississement des cloisons est dû à un exsudat fibrineux qui est le siège d'une lymphocytose extrêmement fournie et parfois emplit complètement la lumière alvéolaire. Les capillaires pulmonaires sont dilatés jusqu'à l'éclatement et de nombreuses suffusions hémorragiques se voient dans les petites bronches et la lumière des alvéoles. Les lésions sont étendues à tout le parenchyme pulmonaire. Pas de polynucléaires, pas d'abcès : alvéolite fibrino-diapédétique.

Foie : Le foie, coloré par l'hémalum-éosine apparaît nettement congestif, les espaces portes sont distendus et bourrés d'hématies qu'on retrouve à un degré moindre dans les capillaires des travées. Une prolifération de tissu fibreux cerne les espaces de Kiernan, les travées elles-mêmes sont à peu près normales.

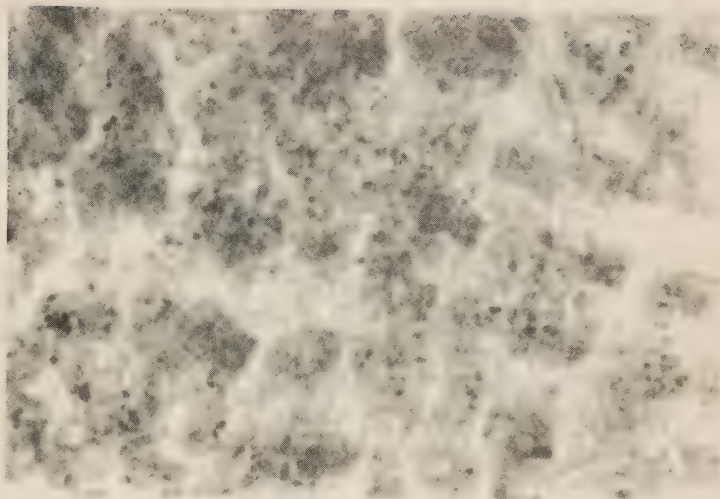
Coloré par la thionnine on voit dans le foie des germes à morphologie variable, coques ou bâtonnets très courts. Sur les bords du foie des germes gram + à morphologie de Corynées. Au fur et à mesure que l'on va vers l'intérieur du foie, ces germes disparaissent, cédant la place à des granulations de moins en moins colorables. A une certaine distance de la capsule, ces granulations elles-mêmes disparaissent complètement.

Corynebacterium liquefaciens

Animal inoculé : lapin

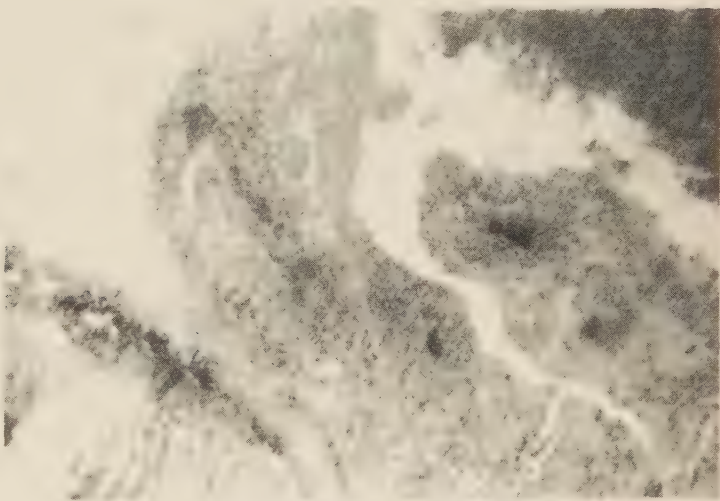
Foie Ob 8 Oc 8 Color Gramm picro
indigo carmin

Les corynebacterium perdent leur forme
et leur colorabilité de la périphérie
(à droite) vers le centre (à gauche)



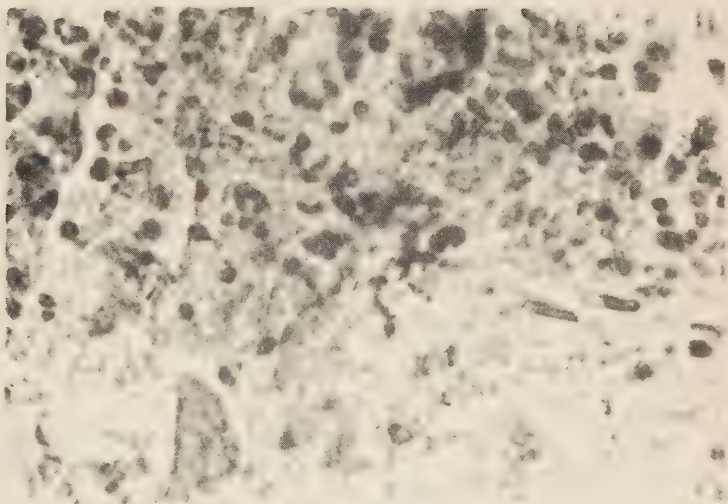
Rate Ob 3 Oc 8 Color idem

Amas de Corynebacterium dans une rate
fibreuse



Rate Ob8 Oc7

Corynebacterium en paquet d'épingles,
difficiles à voir à ce grossissement (mais
très nets à l'immersion) dans une rate où
les cellules réticulaires se mobilisent.



Tout se passe comme si les Corynéés présents dans la capsule hépatique perdaient insensiblement leur forme et leur propriété de garder le gram au fur et à mesure de leur pénétration dans le foie, prennent une forme granulaire que finalement la thionnine seule colore.

Rate : Sa structure subit de considérables modifications. Dans une partie de la coupe on retrouve encore la structure classique de celle-ci bien qu'il y ait un début de réaction et de mobilisation des cellules réticulaires, mais sur une autre partie de la coupe, la rate a subi des transformations qui la rendent méconnaissable, de vastes travées fibreuses envahissent et dissocient la pulpe dont les éléments rouges et blancs ne sont plus reconnaissables. Il ne subsiste plus que quelques îlots de lymphocytes et de cellules réticulaires noyées dans une vaste plage de fibrose.

Dans ces plages à la coloration de gram picro-indigo-carmin, apparaissent des amas gram + qui se révèlent être à l'immersion des agglutinats de bâtonnets à morphologie de Corynebacterium. En certains endroits, à la périphérie des amas surtout, ils ont des aspects en palissade et en paquets d'épingle typiques.

Il semble y avoir dans la rate une réaction fibreuse entourant les Corynéés, les isolant en amas dans lesquels ils finissent par se fondre, différente de la réaction des tissus hépatiques qui font aboutir les Corynéés à des formes granulaires.

Le rein montre quelques lésions de néphrite épithéliale, certains tubules sont dilatés et riches en exsudat rosé à l'éosine, vert au picro-indigo-carmin, cylindres en voie de formation.

Une coupe de l'intestin au niveau du colon, montre une importante nécrose de la muqueuse par plages, atteignant presque par endroits la muscularis mucosae, ne la dépassant jamais. Dans cette nécrose de nombreux germes, gram + dont l'aspect n'évoque pas des Corynebacterium et qui sont probablement des germes de la flore intestinale.

À l'hémo-culture dans le fond d'un tube de gélose profonde pousse une colonie punctiforme, les autres tubes étant demeurés stériles. Nous prenons

la moitié de cette colonie pour faire un gram et réensemencions l'autre. La coloration montre des petits bâtonnets polymorphes de 2 microns en moyenne rarement ramifiés avec quelques formes coccoïdes évoquant tout à fait un corynebacterium. Malheureusement, la deuxième partie de la colonie qui était presque punctiforme, ensenencée, n'a pas repoussé ce qui ne nous a pas permis de pousser plus loin sa détermination.

CORYNEBACTERIUM GRANULOSUM

Cobaye inoculé en intra-péritonéale avec un Corynebacterium granulosum : mort après un mois l'inoculation (un des témoins inoculé avec de l'eau physiologique, était mort quelques jours avant).

Foie : présente une nécrose occupant toute la superficie de la coupe. La structure trabéculaire est entièrement détruite, il reste un tissu hyalin, pénétré de longues travées d'histiocytes à gros noyaux, ces travées parfois ont un aspect circulaire semblant circonscrire un nodule.

Rate : disparition complète des corpuscules de Malpighi.

Augmentation importante des cellules réticulaires des cordons avec inégalité de taille et de forme des noyaux. Quelques cellules réticulaires subissent une transformation macrophagique, cellules énormes à noyaux bourgeonnants parfois polynucléés.

Il semble s'agir d'une réaction allergique ayant amené la destruction du tissu hépatique et ayant déclenché la réaction réticulaire de la rate.

Pas de germes sur les frottis d'organe, ni sur les coupes après coloration bactériologique, l'hémoculture et les cultures à partir d'organes, restent stériles.

CORYNEBACTERIUM AVIDUM

Souris faisant partie d'un lot de dix souris sacrifiées deux mois après l'inoculation, deux autres souris étaient mortes précédemment, les organes étaient à peu près normaux.

Le poumon, la rate, le foie sont à peu près normaux, on remarque seulement une lymphocytose importante dans ces différents organes, dans la rate en particulier, les corpuscules de Malpighi se recouvrent presque les uns les autres, lui donnant presque un aspect de ganglion et rendant difficile l'objectivation de la pulpe rouge. Mais cette lymphocytose ne présente aucun aspect de malignité.

Une petite tumeur retirée de la région latéro-thoracique montre une glande mammaire tout à fait anormale, les formations acineuses présentent plusieurs assises cellulaires où les noyaux monstrueux et les mitoses atypiques sont nombreux. A certains endroits, les néo-formations envahissent complètement la cavité glandulaire l'acinus revêtant un aspect muriforme, les galactophores sont étirés, augmentés de volume et subissent aussi un accroissement cellulaire anormal. Toutefois, cette transformation néoplasique reste bien isolée à l'intérieur d'une gaine conjonctivo-adipeuse et ne montre pas encore de tendance à envahir les tissus environnants.

En conclusion : il s'agit bien d'un épithélioma glandulaire à ses débuts.

Les souris sur lesquelles avaient porté cette expérimentation venaient de lot de souris blanches assez peu homogènes et comme on connaît la fréquence des épithéliomas spontanés de la glande mammaire chez ce rongeur, nous tenons à souligner que ces souris n'étant pas de race pure, nous ignorons tout-à-fait l'incidence en cancers spontanés des animaux sur lesquels nous avons expérimentés.

BACTERIACEAE

EUBACTERIUM POECILOIDES

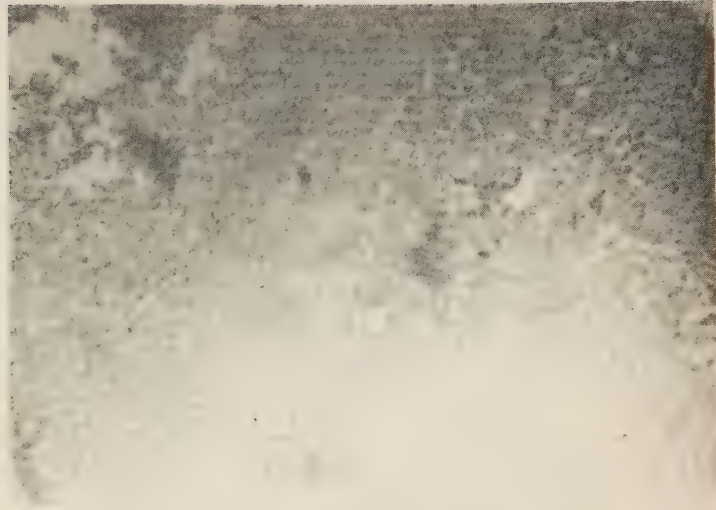
Foie de cobaye injecté avec un Eubacterium poeciloïdes cultivé à partir d'un abcès du cerveau. Le cobaye est mort huit jours après l'injection.

Corynebacterium granulosum

animal : cobaye

Rate Ob 3 Oc 6

A droite tissu fibreux cellulaire, à gauche on voit encore des noyaux, limite nette entre les deux plages



Corynebacterium avidum

animal : souris

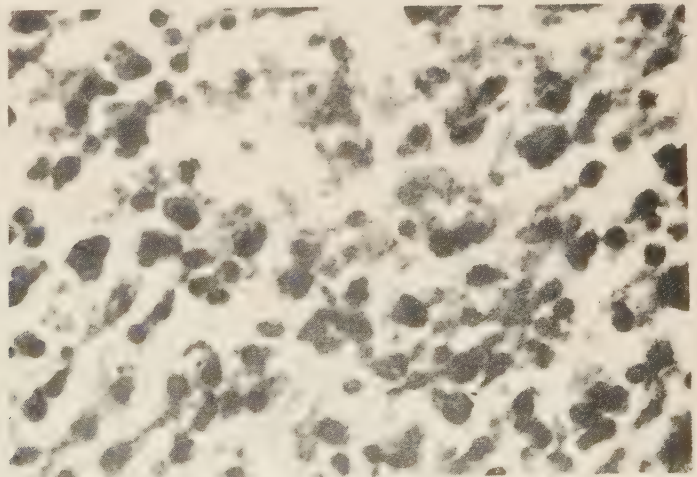
Glande mammaire Obj 4 Oc 8

Epithelioma glandulaire circonscrit dans une gaine conjonctive



Foie Ob 8 Oc 8

Lymphocitose Hépatique



Bouleversement de l'architecture hépatique, les travées de Romark ont perdu leur aspect habituel, les noyaux sont tantôt bourgeonnants, tantôt pycnotiques avec cytolysé des cellules dégénérées ; l'atteinte porte exclusivement sur le parenchyme glandulaire. Les cellules de Kupfer sont normales, les espaces portes sont distendus et les sinusoides bourrés d'hématies témoignent d'une importante congestion hépatique.

Hépatique toxi-infectieuse dislocante et nécrosante.

CILLOBACTERIUM MONILIFORME

Souris morte vingt trois jours après l'inoculation. Un mois et demi après l'inoculation, les deux tiers du lot étaient encore vivants.

Coeur : lésions du myocarde ; les cellules conjonctives se groupent en nodules circulaires à noyaux extrêmement fins et longs, parfois véritablement en dent de peigne, nodules habituellement circulaires en plein tissu sain et sans aucune zone de séparation.

Foie : Hépatite nécrosante, il ne reste qu'une sorte de grillage qui évoque encore la structure trabéculaire, sorte de squelette cellulaire.

Rate : On ne retrouve plus la structure normale de la pulpe rouge les cellules réticulaires semblent se mobiliser, leurs noyaux prennent des formes en virgule et en triangle. Ceci s'accompagne d'une plasmocytose notable et de la présence de quelques macrophages. Les corpuscules sont à peu près normaux.

VIBRIONACEAE

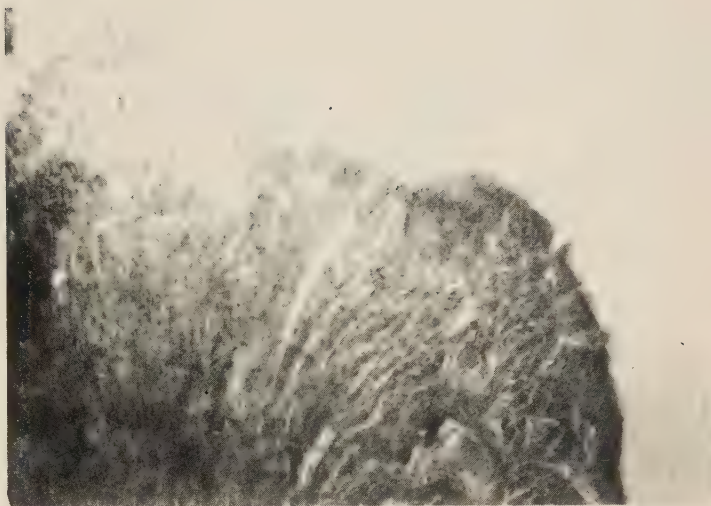
VIBRIO CRASSUS

Cobaye mort quinze jours après l'inoculation et présentant à l'autopsie un infarctus mésentérique et une occlusion ayant visiblement entraîné la mort.

Cillobactérium moniliforme

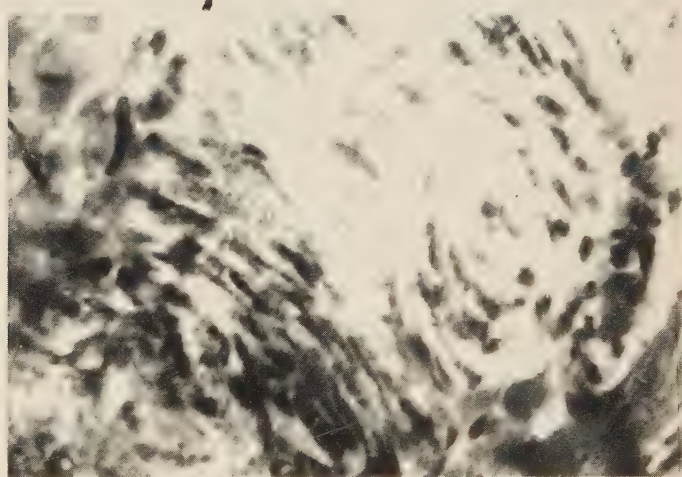
Animal : souris

Myocarde OB 3 O C6



dem Ob 8 oc 8

Les cellules se groupent en nodule à noyaux
fins et longs. Le nodule souligné en haut
est agrandi en bas

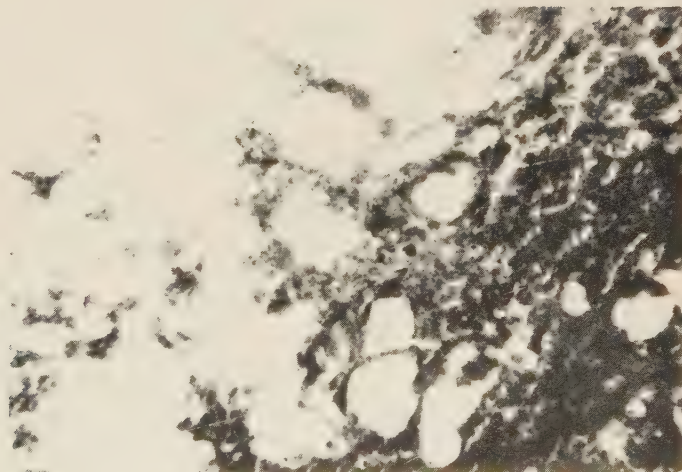


Ristela insolita

Animal : cobaye

Poumon Ob3 Oc 6

Alvéolite desquamative et atelectasie

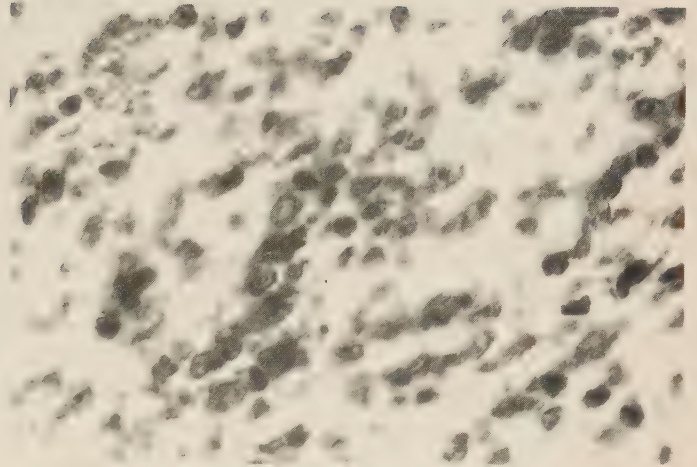


Ristella insolita

Animal : Cobaye

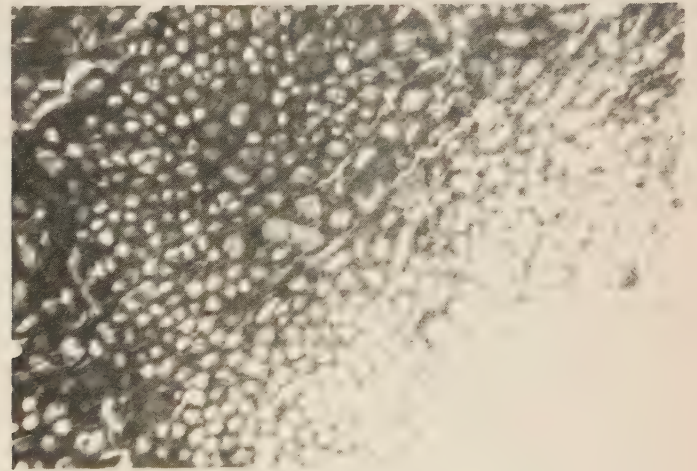
Rate Ob 8 Oc 8

Lésions nécrotiques avec lyse cellulaire,
disparition de la pulpe blanche



Rein Ob 4 Oc 8

Néphrite épithéliale

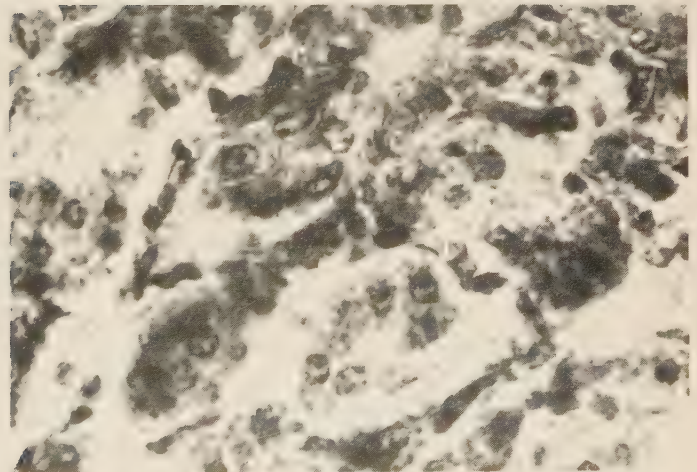


Vibrio crassus

Animal : cobaye

rein Ob 8 Oc 10

Néphrite épithéliale, desquamation des
tubules dans leur lumière



Le foie présente une involution de structure, un envahissement de tissu fibreux, une hypertrophie du système Kupférien ; l'envahissement du tissu fibreux est anarchique et ne rappelle pas les lésions cirrhotiques.

La surrénale présente de larges plages de nécrose, le rein, une infiltration lymphocytaire importante, une néphrite épithéliale massive.

La rate est normale

L'intestin présente de vastes lésions nécrotiques à la hauteur de l'occlusion, toute la muqueuse jusqu'à la muscularis mucosae est déchiquetée, emportée par plaque et méconnaissable.

Le vibrion a repoussé dans l'hémoculture faite sur le sang du coeur. D'abord une seule colonie dans un tube de gélose profonde sur dix qui avaient été ensemencés, puis à partir de cette colonie une culture normale qui nous a permis de redifférencier le germe.

Par contre, les colorations bactériologiques ne montrent rien sur les coupes, sauf peut-être dans la muqueuse intestinale, mais dans la muqueuse nécrosée où prolifèrent les germes de toute morphologie, il est difficile d'identifier le vibrion.

RISTELLACEAE

RISTELLIA INSOLITA (souche 378)

Cobaye inoculé par les voies habituelles est sacrifié six jours après l'inoculation, les autres cobayes du lot étant encore vivants.

Pas de lésions macroscopiquement visibles à l'autopsie, un ganglion inguinal augmenté de volume, mais à l'hémoculture, le germe a repoussé, quelques colonies dans deux tubes sur dix, puis une poussée abondante au réensemencement et qui nous permet de réidentifier le germe.

Le ganglion inguinal se révèle être une adénite aigüe infectieuse banale.

Rate : nécrose massive, il ne reste plus rien de la structure normale, la pulpe blanche a complètement disparu, les noyaux des cellules réticulaires sont pycnotiques, nombreux macrophages et histiocytes.

Foie : Nécrose homogène, dégénérescence oxyphile du cytoplasme, pas de réaction kupférienne.

Poumon : Vastes zones d'alvéolite végétante, les cellules desquamées des cloisons obstruent, tantôt isolées, tantôt en amas muriformes, réalisant des portions de poumon entièrement atelectasiés. Il semble qu'il joigne des processus de cicatrisation. Par instant, on voit des réorganisations de tissu fibrineux avec de véritables bourgeons. Pas de polynucléaires, lésions vraisemblablement fixées.

Surrénale : Pynose des noyaux, dégénérescence cytoplasmique pénétration d'histiocytes, il semble qu'il s'agisse d'un organe ayant perdu toute valeur fonctionnelle.

Rein : Lésions de néphrite épithéliale localisée en certains points du parenchyme rénal.

RISTELLE INSOLITA (Souche 1617)

Cobaye sacrifié huit jours après l'inoculation. Le germe n'a pas repoussé à l'hémoculture et à l'ensemencement de fragments d'organes.

Rate : Lésions superposables aux précédentes, mais à un stade moindre d'évolution.

Foie : Lésions rappelant également un peu les précédentes, avec une dégénérescence cytoplasmique différente. Les cellules se vident de leur contenu cytoplasmique en gardant leur forme. Elles apparaissent criblées de trous, mais l'image est assez différente de celles que laissent les inclusions graisseuses en goutte, les noyaux également sont en pynose.

Rein : Néphrite épithéliale et glomérulaire.

Surrénale : Comme la précédente, elle présente une dégénérescence cytoplasmique et une infiltration histiocyttaire mais les lésions sont nettement moins importantes.

Poumon : Alvéolite desquamative.

RISTELLA PSEUDO - INSOLITA

Cobaye mort sept jours après l'inoculation (un autre cobaye du lot est mort quatorze jours après).

Les lésions de la rate rappellent également les précédentes, mais elles sont moins importantes, moins systématisées. Les corpuscules de Malpighi appauvris en éléments sont encore parfaitement reconnaissables.

Les poumons montrent une alvéolite fibrino-diapédétique.

La surrénale présente le même tableau que la précédente

Le rein en plus des lésions de néphrite tubulaire présente une importante infiltration lymphocytaire.

MICROCOCCACEAE

MICROCOCCUS SACCHAROLYTICUS

Un seul des cobayes inoculés est mort six jours après.

Foie : Les lésions sont essentiellement nécrotiques. Les travées de Remark sont lacérées, formant des petites plages rondes par endroit ressemblant vaguement à des glomérules en mauvais état. Les noyaux sont pycnotiques. Par endroits même aucune structure n'est plus discernable.

Le rein est le siège de vastes hémorragies et les zones qui ne sont pas hémorragiques portent les traces d'infarctissements et sont en pleine dégénérescence. Par endroits, on ne voit plus qu'un tissu fibreux. Les cellules

des tubes épithéliaux se dissolvent littéralement à l'intérieur de la lumière de ceux-ci.

La structure de la rate est peu altérée

Coeur : Endocardite. Les cavités des ventricules commencent à être envahies par des précipitations fibrineuses, subissant une reconstruction conjonctive.

Les colorations bactériologiques ne montrent pas de germe. De nombreux germes ont repoussé à l'ensemencement mais nous n'avons pas pu isoler le microcoque.

STAPHYLOCOCCUS ANAEROBIUS (Souche 93)

Cobaye mort trente jours après l'inoculation après une longue période de cachexie. Un autre cobaye était mort quelques jours avant.

A l'autopsie : taches nécrotiques sur le foie et infarctus rénaux, macroscopiques. Quand nous ouvrons le rein, il en sort un caillot dur visiblement ancien laissant un vide dans l'organe.

La rate et les poumons sont peu altérés

Le foie à côté de fragments de parenchyme intact avec cependant une importante infiltration lymphocytaire montre des plages de magma purulent. On ne voit plus de structure cellulaire mais seulement des amas de polynucléaires plus ou moins altérés.

Le rein également montre de nombreuses formations purulentes allant du micro-abcès à d'importantes destructions parenchymateuses.

Les colorations bactériologiques montrent de nombreux amas de staphylocoques dans le foie et dans le rein.

Le staphylocoque anaérobie n'a pas repoussé à l'ensemencement du sang du coeur.

DISCUSSION DES RESULTATS

Deux constatations s'imposent d'emblée à la lecture des coupes : le petit nombre de fois où on a pu récupérer le germe après la mort de l'animal et la parenté des lésions à l'intérieur de la même famille.

LA DIFFICULTE A RETROUVER LE GERME

Elle nous a passablement découragé au début où nous inoculions de petites quantités de germes (relativement) et où la différence de pourcentage de morts entre les témoins et les animaux inoculés, n'était pas extrêmement significative.

Tant que nous ne retrouvions pas le germe sur l'animal mort, nous pouvions nous demander s'il n'était pas mort d'une pneumonie banale ou d'une épizootie quelconque. Lorsque nous avons recouru aux inoculations massives, la différence entre les quatre vingt pour cent de survie des témoins et les cinquante cinq pour cent des animaux traités de survie nous a un peu rassuré.

Dans le type de germe que nous étudions, nous ne pouvons nous attendre, étant donné la variabilité de leur action, à des taux de mortalité de l'ordre de ceux que nous trouverions avec Clostridium botulinum ou Welchia perfringens et c'est justement là ce qui faisait la difficulté de cette étude.

Il est probable que certains des animaux étudiés sont morts d'autres maladies que celles apportées par le germe inoculé, nous avons écarté quelques coupes qui montraient qu'il s'agissait de maladies étrangères à notre étude, comme la pneumonie du cobaye ou l'ectromélie de la souris.

D'autre part, afin de ne pas immobiliser à nos seules fins l'animalerie du service, nous avons gardé la plupart des animaux que deux mois environ. Il est probable que si nous les avions conservés plus longtemps, la différence de pourcentage entre la survie des témoins et celle des animaux inoculés, aurait été plus grande.

Enfin, une autre cause importante d'erreur dans les hémocultures et les ensemencements, vient de ce que nous avons rarement pu autopsier les animaux immédiatement après leur mort. Dans les quelques heures qui suivent la mort, on assiste à une très importante prolifération de germes saprophytes qui, n'étant plus inhibés par les mécanismes biologiques, envahissent l'organisme rendant difficile l'objectivation du germe en cause, surtout quand il s'agit de germes peu virulents.

Les animaux mouraient souvent la nuit et ce n'est que dans la matinée que nous les retrouvions. Nous avons même dû écarter de cette étude, tous les animaux morts pendant le week-end, même quand ceux-ci avaient été mis au frigidaire ; après vingt-quatre ou quarante-huit heures, où les coupes étaient illisibles, où elles présentaient des lésions post-mortem qui pouvaient induire en erreur. Même quand les animaux mouraient dans la journée, nous ne pouvions très bien nous en apercevoir que quelques jours après.

Aussi, n'est-ce sûrement pas un hasard si les germes que nous avons retrouvés, Ristella insolita, Vibrio crassus, et Corynebacterium proviennent respectivement d'un animal sacrifié, d'un cobaye qui est mort sous nos yeux et enfin d'un lapin, espèce qui était en petit nombre dans l'animalerie et dont l'agonie et la mort ne pouvaient passer inaperçues.

PARENTE DES LESIONS A L'INTERIEUR DE LA MEME FAMILLE DE GERME

Les lésions, certes, sont rarement superposables, mais elles ont des points communs importants.

Spherophoraceae

Leur caractéristique est l'atteinte cardiaque, qu'ils soient inoculés en intra-veineux et dans ce cas cela s'explique facilement, mais même en intrapéritonéale, les modalités de cette atteinte sont variables.

Avec *Spherophorus siccus*, la myocardite domine, *Spherophorus abscedens* nous donne une endocardite relativement bénigne, *Spherophorus glycolyticus* une énorme péricardite.

Les lésions hépatiques et pulmonaires sont successives à l'atteinte cardiaque, poumon cardiaque aigu ou chronique, soit foie à lésions hémorragiques (*Spherophorus siccus*), soit foie muscade d'évolution plus ancienne avec inclusions graisseuses, mais pas de stéatose massive, peu de nécrolyse cellulaire, donc pas de lésion toxique. L'infection elle-même reste localisée au tissu cardiaque, les cellules de Kupfer sont normales, pas de lymphocytose hépatique. Le retentissement des lésions cardiaques sur les autres organes est en quelque sorte mécanique.

Avec *Spherophorus necrophorus*, germe toxigène, le tableau change : l'atteinte cardiaque est massive, mais elle ne domine plus le tableau, l'atteinte du parenchyme glandulaire hépatique est massive, nécrosante, de même que celle du parenchyme rénal.

Si le tropisme cardiaque persiste, la toxine se révèle par son action directe sur tous les organes.

Le genre *Fusiformis* bien qu'appartenant à la même famille donne des lésions très différentes, purement infectieuses (hépatite interstitielle, splé- nite subaigüe) et se développant à bas bruit.

Actinomycetaceae

Dans le cas du genre *Actinobacterium*, la lecture de nos coupes nous a apporté une assez grande surprise. Le nodule actinomycosique a été abondamment décrit :

"L'actinomycose expérimentale en partant des cultures d'*Actinomyces* a été obtenue chez le cobaye, chez le lapin, le mouton, le boeuf, le porc. On arrive à produire des nodules actinomycosiques plus ou moins grands, constitués de grains typiques." (Roussy)

Problème du nodule actinomycosique

Au cours de notre expérimentation, nous n'avons jamais retrouvé ce nodule. Macroscopiquement à l'autopsie, nous retrouvions parfois les grains jaunes ou blancs dans le péritoine, mais rien ne nous assurait qu'il ne s'agis-

sait pas de ceux que nous avons nous-même injecté en grande quantité. Notre expérimentation n'a rien de concluant ayant porté sur un petit nombre de germes

Nous savons, par exemple, que le nodule staphylococcique à grains centraux et à renflements en massue qui ressemble beaucoup au nodule actinomycosique ne se produit que dans des conditions expérimentales très particulières, inclusion d'un crin souillé dans un testicule par exemple, et que dans les conditions ordinaires, on peut très bien inoculer des staphylocoques pendant des années, provoquer des staphylococcies mortelles sans jamais voir de botryomycome staphylococcique.

Intérêt et risque de la biopsie

Aussi, tout ce que nous pouvons dire, c'est que nous n'avons pas mis en évidence de nodule actinobactérien s'apparentant au nodule actinomycosique histologique classique.

Cette question mériterait d'être reprise tant par l'expérimentation animale sur un grand nombre d'animaux et de germes que par des biopsies sur les actinobactérioses cervicofaciales bactériologiquement prouvées, car, malheureusement nous n'étions guère outillés pour faire celle-ci, et d'autre part il ne faudrait pas faire courir au malade, le risque d'une flambée actinobactérienne dont le pronostic peut être sombre.

Lésions expérimentales provoquées par les Actinobacterium

Ces lésions sont essentiellement pulmonaires et elles touchent les alvéoles, alvéolite oedémateuse, alvéolite fibrineuse, bien que dans un cas (A cellulitis) il y ait une réaction infectieuse, mais il s'agissait d'un animal mort dix-sept jours après l'inoculation. Elles semblent plus toxiques et allergiques qu'infectieuses. Aucune toxine n'ayant jamais été mise en évidence chez les Actinobacterium, nous pensons qu'il s'agit plutôt d'une réaction allergique maxima au niveau du poumon, le tropisme de l'Actinobacterium pour le poumon n'a rien de surprenant, c'est un germe qui est comme le Mycobacterium tuberculosis dans la classe des Actinomycetales, et dans les généralisations actinobactériennes les métastases sont essentiellement pulmonaires.

Les autres organes paraissent réagir secondairement, foie hémorragique, le barrage sanguin formé par le poumon congestionné se répercutant en amont. Quand l'évolution dure assez longtemps : destruction secondaire du parenchyme hépatique due à l'écrasement des cellules par la pression sanguine, sans réaction inflammatoire.

Les lésions de la rate sont de deux ordres ; réactions des cellules réticulaires et histiofibrose, lésions que nous allons retrouver pour les *Corynebacterium* dont nous étudierons alors la signification.

Lésions expérimentales provoquées par les *Corynebacterium*

Le germe semble moins attiré par le tissu pulmonaire, sauf dans un cas (*Corynebacterium liquefaciens*) où nous retrouvons une alvéolite fibrino-diapédétique avec bulles d'emphysème et zones d'atélectasie, mais c'est dans le foie et la rate que se concentrent les lésions.

Les *Corynebacterium* et le tissu réticulaire

Ce que nous pouvons retenir, de ces quelques coupes, est la prédominance des réactions du tissu réticulaire après l'inoculation de *Corynebacterium* retrouvant les constatations déjà faites par Monsieur le Docteur Levaditi sur des animaux inoculés dans le service.

Nous trouvons deux types de réactions : l'une, aiguë, avec évolution macrophagique (*Corynebacterium granulosum*), une lente (*Corynebacterium liquefaciens*), évoluant vers la fibrose de la rate. Dans le dernier cas, au sein des plages de fibrose, nous retrouvons le bacille. Nous sommes là, à la limite de réactions réticulaires physiologiques, puisque celles-ci entraînent la mort de l'animal.

Essai de relier les faits cliniques à notre expérimentation

Le fait de retrouver des *Corynebacterium* dans des maladies différentes qui n'ont comme lien que d'être des maladies du système réticulaire, pouvait amener à exagérer l'importance de ces constatations ou à faire douter de leur intérêt.

Vouloir attribuer au *Corynebacterium* lymphogranulomatose, leucémie et réticulose maligne, ne peut qu'amener les chercheurs à se détourner de la question. Mais on ne saurait non plus nier les faits expérimentaux.

Ces germes peuvent provoquer chez l'animal une réaction réticulaire amenant la mort. Nous expérimentons sur des lapins, des rats, des souris et des cobayes. Les maladies dont nous avons parlées, sont des maladies humaines. Leurs lésions histologiques, leurs syndrômes cliniques sont bien connus et classés. Il n'en est pas de même chez les animaux où, sous le nom de réticulose, nous groupons sûrement des maladies différentes.

Mais si le *Corynebacterium* peut causer chez l'animal les lésions que nous avons décrites et parfois y être retrouvé, son action sur le tissu réticulaire doit se retrouver sur l'homme et s'il n'est pas possible d'expérimenter sur celui-ci, les hémocultures positives ne sont pas une vue de l'esprit.

S'agit-il d'un germe de sortie, ou de surinfection ?

Nous connaissons les exemples classiques du *Proteus* et de la rickettsie du typhus exanthématique, de l'*Hémophilus influenzae* et de la grippe, du *Diplococcus morbillorum* et de la rougeole, mais ces germes, soit qu'il s'agisse seulement d'une communauté antigénique avec l'agent véritable de la maladie, soit qu'on les retrouve dans les lésions, ne signalent leur présence sérologiquement ou en culture qu'au décours de la maladie. Des *Corynebacterium* ont été trouvés dans les hémocultures précédant la découverte de la maladie et leur inoculation bien qu'avec une grande irrégularité peut causer à elle seule des lésions.

Les *Corynebacterium* : cause déclenchante de réticulose, parmi d'autres

Nous avons vu que des points de départ assez différents, infectieux allergiques, toxiques, peuvent déclencher des réactions réticulaires. Que sur certains terrains prédisposés, ces réactions continuant à évoluer pour leur propre compte puissent aboutir à une maladie maligne, cela n'a rien d'inconcevable.

Les lésions produites par les Corynébactéries, ne sont pas des lésions toxiques, ce ne sont pas des lésions purement infectieuses. Il s'agit probablement de lésions allergiques à distance ou in situ.

Ce mécanisme aurait l'avantage d'expliquer la variabilité d'action du germe chez certains sujets, celui-ci pouvant entraîner une infection infraclinique, chez d'autres, déclencher une réaction réticulaire qui sur des terrains prédisposés pourra évoluer vers telle ou telle forme maligne.

L'infection à *Corynebacterium* serait le facteur déclenchant d'une maladie qui se serait peut-être produite, sans lui, pour d'autres causes.

Corynebacterium et tumeur maligne

Nous avons chez deux des animaux inoculés à *Corynebacterium*, trouvé des épithélioma glandulaire de la mamelle. Il s'agissait une fois d'un rat mâle chez l'incidence en tumeur spontanée est assez faible, une autre fois d'une souris chez qui elle est importante.

Nous signalons le fait.

Il est évidemment impossible de tirer l'ombre d'une conclusion de ces deux animaux. Cela peut seulement inciter à poursuivre les recherches dans une expérimentation de longue durée, reposant sur des bases statistiques valables.

RISTELLACEAE

Il semble que les espèces étudiées - *R. insolita* et *R. pseudo-insolita* - sont plus pathogènes qu'on ne le pensait généralement, lésions essentiellement toxiques de la rate et du foie.

Mais on ne connaît pas de toxine à ces germes.

Les lésions dues aux trois germes étudiés sont assez ressemblantes et la participation surrénalienne avec nécrose cellulaire et pycnose des noyaux est importante.

VIBRIONACEAE

Nous n'avons étudié qu'un germe (*Vibrio crassus*) nécrose purulente de la muqueuse intestinale, hépatite subaigue, le germe a été retrouvé dans le sang quinze jours après l'inoculation. Les lésions intestinales au voisinage du point d'inoculation dominent le tableau, lésions purement infectieuses, développées lentement à partir d'un foyer septicémique.

Nous avons injecté un *Eubacterium poeciloïdes* cultivé à partir d'un abcès du cerveau, ce qui nous a confirmé le caractère toxinogène de ce germe qui, extrait d'un abcès du cerveau était particulièrement virulent et a produit une hépatite toxique mortelle.

Chez *Cillobacterium monoliforme*, on ne connaît pas de toxine, mais c'est également de lésions toxiques qu'est mort le cobaye. L'activité de cellules des cordons de la rate peut être attribuée à la résorption de matières toxiques.

MICROCOCCACEAE

Staphylococcus anaerobius et *Micrococcus saccharolyticus* sont des germes pyogènes. Le deuxième assez peu virulent puisque un seul des animaux inoculés était mort un mois et demi après.

Cependant, le microcoque joint des lésions toxiques - hépatite parenchymateuse - aux lésions infectieuses. Le staphylocoque produit des lésions identiques à celles d'un staphylocoque aérobic, formations purulentes où on retrouve le germe dans le foie et le rein.

C O N C L U S I O N

Nous avons inoculé avec une vingtaine de germes anaérobies non producteurs de toxine pour la plupart, tantôt saprophytes, tantôt pathogènes variables, des animaux - cobayes principalement - par groupe de quatre chaque fois avec deux groupes de témoins.

Nous avons eu quatre-vingt pour cent de survies au bout de deux mois chez les témoins, quarante-cinq pour cent chez les animaux inoculés.

Les quelques germes toxigènes nous ont donné avec une réelle homogénéité, des lésions toxiques classiques, dégénérescence du parenchyme hépatique avec cytolyse cellulaire essentiellement.

Les Spherophorus ont produit des lésions essentiellement cardiaques s adressant également et selon les germes à toutes les tuniques et dont le retentissement a amené la mort de l'animal.

Dans les lésions d'Actinobacterium, nous n'avons pas retrouvé le nodule actinomycosique classique, mais les lésions pulmonaires dominaient le tableau.

Les Corynebacterium ont comme cela avait été déjà signalé produit une réaction réticulaire extrêmement importante de la rate suivi d'une fibrose détruisant la valeur fonctionnelle de l'organe.

Essayant de relier ces lésions aux constatations faites d'hémoculture positive à Corynébactéries précédant ou accompagnant les réticuloses malignes humaines, nous pensons qu'il est probable que les Corynébactéries par les lé-

sions qu'elles causent dans les tissus réticulaires aient pu sur un terrain favorable, jouer le rôle d'un facteur déclenchant. Ces réticulose pouvant dans beaucoup d'autres cas être déclenchées par d'autres causes sans intervention des Corynebactéries.

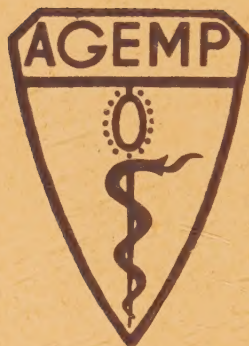
L'étude des Ristellaceae nous a montré que certains de ces germes semblent avoir un certain avenir dans la pathologie médicale, lié à une activité pathogène plus grande qu'on ne l'admet classiquement.

Les Micrococcaceae se révèlent comme des pyogènes banaux sans grande originalité dans leur lésion.

Vu, le Président de Thèse
Professeur FASQUELLE

Vu, le Doyen de la Faculté :
Professeur L. BINET

Vu et permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris :
J. SARRAILH



AGEMP
POLYCOPIE

8, rue Dante
PARIS-V^e

Téléphone : ODBon 58-90